

Avances en la cardiopatía isquémica aguda y crónica

E. Alegría, A. Velasco, P. Azcárate

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

Eduardo Alegría Ezquerro

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona

(ealegría@unav.es)

Resumen

La definición precisa de la aterotrombosis como sustrato fisiopatológico de las enfermedades cardiovasculares es un avance fundamental. De él se han derivado mejores métodos de prevención, farmacológica y relacionada con el estilo de vida, y tratamientos más específicos y eficaces. Igualmente sobre este concepto se han desarrollado procedimientos diagnósticos emergentes que en los próximos años cambiarán el planteamiento de la cardiología clínica.

Palabras clave: Aterotrombosis. Síndromes coronarios agudos. Síndrome metabólico. Resonancia magnética.

Summary

Atherothrombosis is a key concept in our new pathophysiologic understanding of cardiovascular disease. It has led to new preventive strategies, both pharmacologic and lifestyle-related, to more specific treatments and to emerging imaging modalities.

Key words: Atherothrombosis. Acute coronary syndromes. Metabolic syndrome. Magnetic resonance.

Introducción

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades más mortíferas que ha conocido la Humanidad. Además, ha sido y seguirá siendo importante cualitativa y cuantitativamente por tres razones: a. mayor supervivencia tras las complicaciones agudas; b. envejecimiento progresivo de la población; y c. estilo de vida "occidental" (tabaco, sobrepeso, sedentarismo, diabetes, dieta, estrés)¹.

Aspectos básicos

Aterotrombosis

El avance fundamental en el campo de los fundamentos de la cardiopatía isquémica es la definición precisa del principal sustrato fisiopatológico de las enfermedades cardiovasculares: la aterotrombosis.

Hoy en día se considera que la aterotrombosis es esencialmente un *proceso inflamatorio crónico* difuso que afecta a diferentes lechos arteriales y que progresa a lo largo de la vida^{2,3}; tras una larga etapa clínicamente silenciosa, se ve complicado por una rotura brusca e impredecible de una placa con episodios agudos de trombosis intravascular, dando origen a diversos síndromes clínicos⁴. En el caso de la cardiopatía isquémica, los denominados *síndromes coronarios agudos*⁵.

La formación de una *placa de ateroma* es un proceso complejo sobre el que se han llevado a cabo descubrimientos relevantes⁶. En las fases iniciales de formación de la placa se produce *inflamación endotelial*, con acúmulo de lipoproteínas en la pared arterial, probablemente como consecuencia de los altos niveles de colesterol circulante y de la oxidación de su componente de baja densidad (LDL). Posteriormente se produce el reclutamiento de monocitos y linfocitos T -mediado por moléculas de adhesión expresadas en la superficie de las células endoteliales-, que penetran en la íntima arterial. Todo ello desencadena una compleja cascada de mediadores inflamatorios que promueven y amplifican la reacción inflamatoria (Figura 1). El siguiente paso es la diferenciación de monocitos en macrófagos y su transformación en "células espumosas" tras la captación de colesterol por los mismos. A continuación se produce la migración de las células musculares lisas hacia la placa (Figura 2). Todo ello, sumado a la secreción de colágeno, contribuye a la formación de la lesión básica, la placa de ateroma, formada por un núcleo lipídico separado del torrente circulatorio por una cápsula fibrosa²⁻⁶.

Las placas ateroscleróticas continúan su crecimiento y desarrollo de forma regular e irregular (Tabla 1)⁷. En un momento dado, se inestabilizan (Figura 3). El desarrollo de estas *placas inestables* generalmente comprende crecimiento del núcleo lipídico, activación de macrófagos, secreción de mediadores inflamatorios y producción de metaloproteasas que debi-

litan la cápsula externa de la placa. La rotura o la erosión de la placa producen adhesión, activación y agregación de las plaquetas, lo que conduce a la formación de un trombo rico en plaquetas⁸.

Polivascularopatía

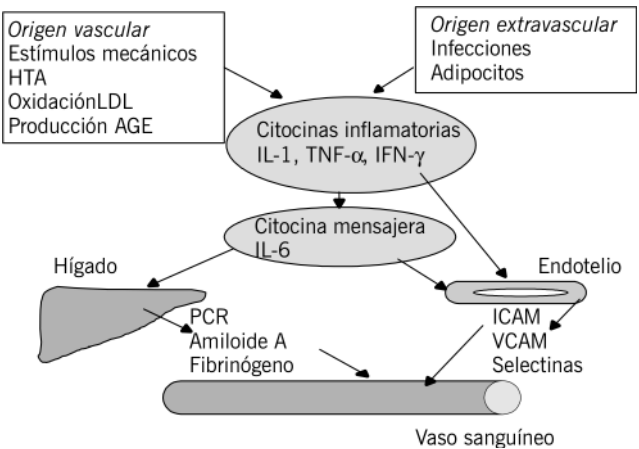
Otro hecho ya establecido es que los pacientes con enfermedad aterotrombótica de un lecho arterial tienen alto riesgo de desarrollarla en otras localizaciones. Así, por ejemplo, en el estudio CAPRIE (que incluyó 19.185 pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica sintomáticas) el 11,8% de los pacientes tenían afectación coronaria y arterial

periférica, un 7,4% coronaria y cerebrovascular, un 3,8 cerebrovascular y periférica y un 3,3% enfermedad en los tres lechos arteriales⁹.

Factores de riesgo

Hay nuevos datos que refuerzan la importancia de los factores de riesgo clásicos y la necesidad de su búsqueda y evaluación (Tabla 2) y su interacción con nuevos factores y marcadores seleccionados¹⁰. Uno de ellos es la *diabetes*, objeto de atención individualizada en todos los protocolos y directrices^{11,12}. Otro, el *colesterol*, acerca del cual hay mayor apreciación de la influencia patológica tanto de su fracción ligada a lipoproteínas de densidad alta (HDL)¹³ como de densidad baja¹⁴.

Figura 1. Respuesta inflamatoria en la aterogénesis



AGE: Productos avanzados de glicación; HTA: Hipertensión arterial; LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja; PCR: Proteína C-reactiva

Figura 2. Mecanismos de aterogénesis y relaciones entre los factores de riesgo, la disfunción endotelial, la inflamación y los síndromes coronarios agudos. (Modificada de ref. 5)

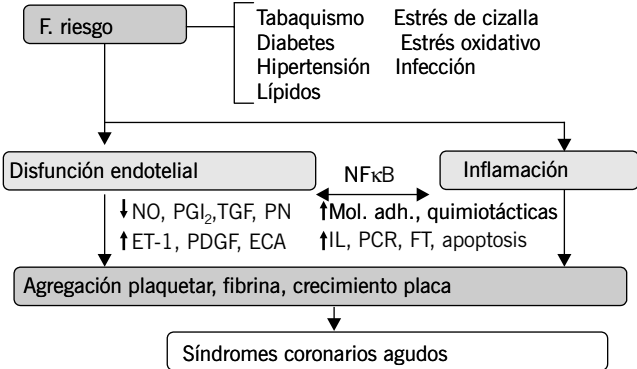
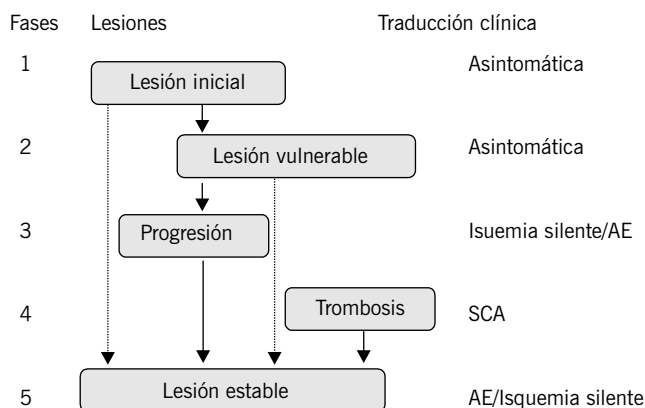


Tabla 1. Clasificación de la American Heart Association modificada de las lesiones ateroscleróticas (ref. 7)

Nomenclatura y características	Secuencia de progresión	Mecanismo de crecimiento	Comienzo	Clínica
Tipo I: Inicial Células espumosas aisladas	I	Por acumulación de lípidos	Desde la 1ª década	Silente
Tipo II: Estría grasa Acumulación de grasa intracelular	II	Por acumulación de lípidos		Silente
Tipo III: Intermedia Como tipo II+acúmulos de grasa extracelulares	III	Por acumulación de lípidos	Desde la 3ª década	Silente
Tipo IV: Ateroma Como tipo II+núcleo lipídico extracelular	IV	Por acumulación de lípidos		Silente o sintomática
Tipo V: Fibroateroma Núcleo lipídico+cubierta cubierta fibrosa	V	Crecimiento de células musculares lisas y colágeno	Desde la 4ª década	Silente o sintomática
Tipo VI: Complicada Rotura. Hematoma. Trombo	VI	Trombosis Hematoma		Silente o sintomática

Figura 3. Progresión clínico-patológica de las placas de ateroma

AE: Angina estable; SCA: Síndromes coronarios agudos

Tabla 2. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular atero-trombótica (modificada de ref. 10)**Factores de riesgo principales**

Modificables	Inmodificables	Hábitos de vida
Elevación LDL	Edad	Obesidad
Bajo HDL	Sexo masculino	Sedentarismo
Hipertensión arterial	Historia familiar	Dieta aterogénica
Diabetes		
Tabaquismo		

Factores de riesgo flamantes

Lipídicos	Extralipídicos
Triglicéridos	Homocisteína
Remanentes lipoproteicos	Hemostasia
Partículas LDL pequeñas	Marcadores inflamación
Lipoproteína (a)	Intolerancia hidrocarbonada
Lp-PLA ₂	Síndrome metabólico

HDL= Colesterol ligado a lipoproteínas de densidad alta; LDL= Colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja; Lp-PLA₂= Lipoproteína asociada a fosfolipasa-A2

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico en las directrices ATP-III (NCEP, 2002) (debe haber al menos tres de ellos simultáneamente) (ref. 22)

Anormalidad	Parámetro	Valores límite
Obesidad abdominal	Perímetro de la cintura	>102 cm (varones) >88 cm (mujeres)
Hipertensión arterial	Presión arterial	> 130/85 mm Hg
Reducción de lipoproteínas de alta densidad	HDL-colesterol	<40 mg/dl (varones) <50 mg/dl (mujeres)
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos	> 150 mg/dl
Intolerancia hidrocarbonada	Glucemia basal	> 110 mg/dl

En cuanto a la hipertensión arterial (HTA), se ha puesto de manifiesto la relación curvilínea de la relación entre el componente sistólico y la morbimortalidad coronaria¹⁵, la posible influencia negativa de la reducción excesiva de la diastólica en pacientes coronarios^{16,17} y la importancia como marcador pronóstico de la presión diferencial^{18,19}.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una asociación de factores de riesgo cardiovascular^{20,21} que está adquiriendo una importancia creciente como factor de riesgo, como mejor integrador de las variables biológicas anormales que llevan a la enfermedad aterotrombótica (Tabla 3)²². Además de con los factores clásicos que lo componen, ha mostrado correlaciones estrechas con nuevos factores de riesgo como la proteína C reactiva, la albuminuria o la disfunción endotelial. También se relaciona de forma directa con la gravedad angiográfica de la enfermedad coronaria. Finalmente, se relaciona claramente con la aparición de complicaciones cardioisquémicas²³, por un complejo mecanismo resumido en la Figura 4.

La *resistencia insulínica* es el vínculo fisiopatológico más plausible entre los diversos componentes del SM²⁴. Se define como la disminución de la capacidad de esta hormona para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana específicos, como músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Las causas precisas que la producen son aún poco conocidas, aunque sí se sabe que la obesidad y la hipertensión arterial predisponen a la resistencia insulínica. El *tejido adiposo* juega un papel clave. Considerado hasta hace poco como un órgano inerte destinado únicamente al almacenamiento energético, actualmente se le tiene como un elemento crucial en el control metabólico y hormonal y como órgano endocrino de primer orden. La resistencia insulínica conduce a la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. El déficit de glucosa intracelular en el tejido adiposo activa la lipólisis de los triglicéridos y la liberación a la circulación periférica de ácidos grasos libres. Tanto la hiperinsulinemia como los ácidos grasos circulantes activan la lipasa hepática, que aumenta la producción de triglicéridos y partículas VLDL-colesterol. La acción de esta lipasa impide la transferencia de ésteres de colesterol desde las partículas VLDL-colesterol a las de HDL-colesterol (Figura 5). Esta cadena metabólica explicaría la relación entre la resistencia insulínica y la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y las cifras bajas de HDL-colesterol. Todos estos factores de riesgo cardiovascular han demostrado estar implicados en el proceso aterosclerótico. Su actuación individual y, sobre todo conjunta, desencadena diversas anormalidades que, finalmente, provocan el desarrollo y las complicaciones de la placa aterosclerótica.

Diagnóstico**Detección sistemática**

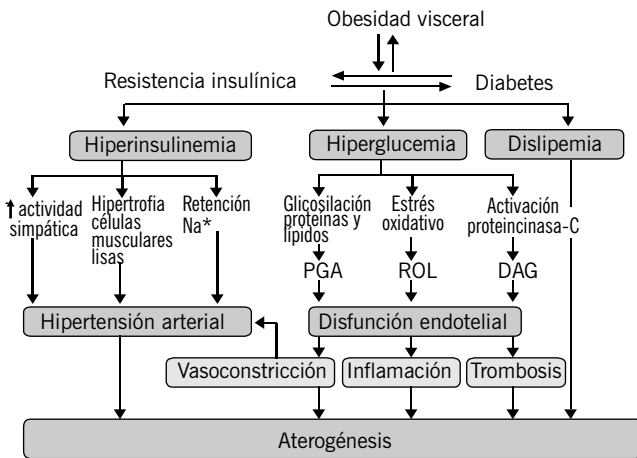
A la vez que se insiste en la escasa utilidad de la detección sistemática de enfermedad coronaria en personas asintomáticas de bajo riesgo²⁵, en las directrices de práctica clínica recientes se considera necesaria la búsqueda sistemática de enfermedad en personas de alto riesgo^{9,25} con el fin de aplicar las medidas preventivas necesarias.

En el caso concreto de la cardiopatía isquémica, la búsqueda se basa en detectar la isquemia miocárdica o la enfermedad anatómica o funcional coronaria (Figura 6).

Marcadores clínicos

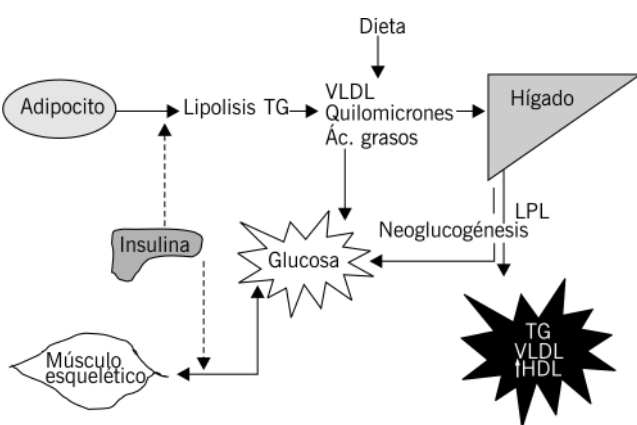
De gran interés actual es la individualización de nuevos marcadores de riesgo de enfermedad coronaria. Entre ellos hay numerosos relacionados con la *inflamación*: selectina P derivada de las plaquetas, la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), la Mac-1, el amiloide A, varias interleucinas y la proteína c-reactiva (PCR), que es la más estudiada y conocida²⁶. Menos conocidos son el poder predictivo del pronóstico en los síndromes coronarios agudos de la interleucina 10 o del marcador de activación plaquetar CD40 soluble²⁷.

Figura 4. Mecanismo resumido de la aterogénesis en el síndrome metabólico



DAG: Diacilglicerol; PGA: Productos de la glicación avanzada; ROL: Radicales de oxígeno libres

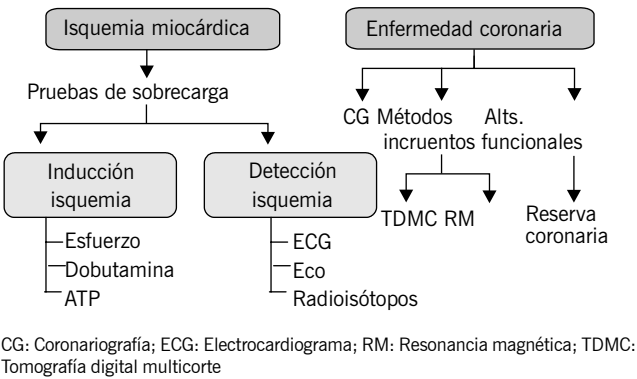
Figura 5. Esquema de las anomalías que desencadena la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia insulínica



HDL: Lipoproteínas de densidad alta; LPL: Lipoproteinlipasa; TG: Triglicéridos; VLDL: Lipoproteínas de densidad muy baja

También hay numerosos marcadores de *enfermedad vascular subclínica* (Tabla 4). De ellos, han adquirido rango de importante aplicabilidad el *índice tobillo-brazo*²⁸ y la microalbuminuria. La *microalbuminuria* (MA) ha demostrado ser un potente predictor independiente de enfermedad cardiovascular además de tener una excelente correlación con la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular²⁹. Esto se debe a que la MA y la cardiopatía isquémica son la consecuencia de un mismo fenómeno: la disfunción endotelial³⁰. En

Figura 6. Métodos de detección de la cardiopatía isquémica



CG: Coronariografía; ECG: Electrocardiograma; RM: Resonancia magnética; TDMC: Tomografía digital multicorte

Tabla 4. Detección del riesgo vascular y de la presencia de vasculopatía subclínica

Grupo	Categoría	Marcadores
Factores de riesgo	Historia en familiares directos	Vasculopatía (coronaria, periférica, cerebral) precoz Síndrome metabólico
	Estilo de vida	Tabaquismo Sobrepeso Sedentarismo Hipertensión Dislipemia Diabetes/intolerancia hidrocabonada
Enfermedad vascular subclínica	Directos	Calcificación aórtica (radiografía) Calcio coronario (tomografía) Grosor ínt-media carótida (ecografía) Placas coronarias (resonancia)
	Indirectos	Edad Diabetes Claudicación Soplo carotídeo ITB<0,9 Electrocardiograma anormal
Inflamación activa		Proteína C-reactiva Interleucina-6 ICAM-1

ITB= Índice tobillo/brazo

los diabéticos, la MA es la primera manifestación de la nefropatía diabética, pero además es un factor de riesgo independiente para padecer complicaciones cardiovasculares³¹. En los pacientes hipertensos, es cada vez más aceptado que la MA es no sólo un signo de nefropatía sino también marcador de mal pronóstico. Además es un indicador precoz de disfunción endotelial generalizada.

La MA tiende a aparecer en sujetos mayores, predominantemente varones y con niveles mayores de presión arterial, glucemia, colesterol e índice de masa corporal. Además, añade información pronóstica en los pacientes que tienen alteraciones del electrocardiograma basal sugestivas de isquemia miocárdica, de mayor rango que otros factores clásicos como la HTA, la dislipemia, el tabaquismo o el sobrepeso³². Esto es altamente importante porque permite identificar cuáles pacientes son especialmente susceptibles a padecer complicaciones cardiovasculares agudas en el futuro.

Procedimientos de imagen incruentos

La resonancia magnética (RM) o las técnicas de tomografía digital (TD) de alta resolución (multicorte, helicoidal, de haz de electrones o similares) aportan información relevante al diagnóstico de la cardiopatía isquémica o han experimentado avances decisivos recientemente. Por ejemplo, para el cálculo de la masa y el volumen del ventrículo izquierdo con mayor precisión que la ecocardiografía, o como técnica de elección para detectar *viabilidad miocárdica* o aneurismas ventriculares o trombos murales³³.

La RM es una alternativa a los estudios radioisotópicos bajo sobrecarga farmacológica para el estudio de la *isquemia miocárdica*³⁴. Este procedimiento aún no está tan depurado como la gammagrafía de perfusión, pero sus amplias posibilidades técnicas probablemente permitan avances importantes en los próximos años. La ventaja quizá sería que permite detectar si los defectos observados son transmurales o no (el grado de transmuralidad es inversamente proporcional a la posibilidad de recuperación) y si hay viabilidad, en caso de que se plantee una intervención de revascularización.

No cabe duda de que la posibilidad de visualizar las *arterias coronarias* mediante una técnica no invasiva hizo abrir enormes expectativas e incluso aventuró la posibilidad de sustituir completamente a la coronariografía. Es evidente que esta últi-

ma tiene una connotación intervencionista evidente, pero también lo es que la coronariografía no invasiva mediante RM o TD ofrecen grandes perspectivas de aplicación menos restringida. Ambos métodos ofrecen resultados muy comparables. En el caso concreto de la RM, la potenciación con contraste y la reconstrucción tridimensional permiten obtener imágenes de alta calidad. La exactitud diagnóstica, no obstante, varía según los territorios arteriales que se consideren, pues es claramente inferior para la circunfleja, por ejemplo³⁵. No cabe duda de que este procedimiento supone una importante aportación al armamentario diagnóstico; cuando se perfeccione técnicamente y tenga mayor disponibilidad, será de amplia utilidad para el diagnóstico cardiovascular y probablemente para la detección sistemática de enfermedad coronaria en colectivos de alto riesgo.

Finalmente, una breve mención a lo que hoy día constituye la expectativa más brillante de la aplicación de la RM al estudio de las arterias coronarias: la posibilidad de medir la magnitud de las placas de ateroma, sus características histopatológicas y su grado de progresión. Es bien conocido que la TD de haz de electrones permite cuantificar el *calcio coronario*^{36,37}, parámetro indirecto que da idea de la carga aterosclerótica coronaria total y que se correlaciona con el pronóstico. No obstante, su reproducibilidad es baja, con una variabilidad rondando el 25%, por lo que no sería útil, por poner un ejemplo, para valorar si un tratamiento estatínico está siendo eficaz. Hasta el momento, no hay aplicaciones clínicas claras de la RM para detectar las *placas vulnerables*. Existen múltiples estudios experimentales mediante técnicas de RM de alta resolución o técnicas de RM transesofágicas. También hay estudios experimentales muy prometedores que permiten diferenciar los componentes de las placas y así valorar su grado de vulnerabilidad o su diferente respuesta a tratamientos farmacológicos o mecánicos. Por el momento quedan estas técnicas circunscritas al ámbito experimental, pero hay bastantes posibilidades de que a no poco tardar alcancen la mayoría de edad clínica.

Estudios funcionales

No han conseguido pasar del ámbito experimental los estudios incruentos de *función endotelial* (ecografía humeral bajo vasodilatación mediada por flujo o fármacos). Sí conserva toda su pujanza, en cambio, la *prueba de esfuerzo*, objeto de nuevas directrices ACC/AHA³⁸ que han confirmado su papel central en el diagnóstico de la isquemia miocárdica (Tabla 5).

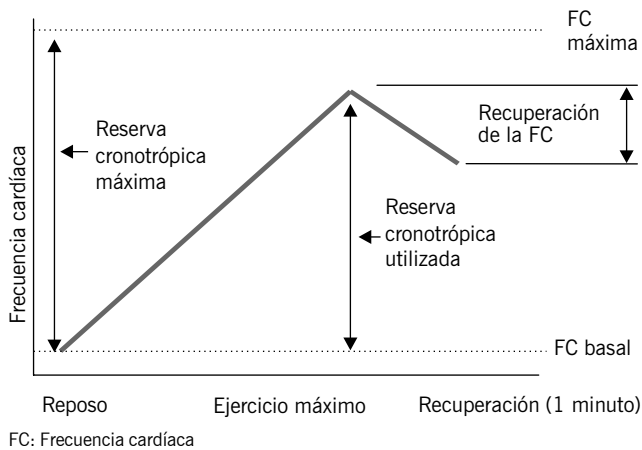
Un parámetro diagnóstico de reciente reconocimiento durante las pruebas de esfuerzo y de gran utilidad pronóstica es la *respuesta cronotrópica* inadecuada (Figura 7). Con independencia de la escasa motivación o de efectos farmacológicos perturbadores, la incapacidad de alcanzar un índice cronotrópico (cociente entre la reserva cronotrópica realmente utilizada, es decir, la diferencia entre la frecuencia cardíaca alcanzada y la basal, y la reserva cronotrópica máxima según la frecuencia cardíaca máxima teórica) de al menos el 85% tiene un alto valor pronóstico de complicaciones futuras. Otro parámetro similar es la recuperación de la frecuencia cardíaca, que en individuos sanos y bien entrenados es rápida; su lentitud indica la presencia de disfunción autonómica (durante el ejercicio, la activación simpática suprime la actividad vagal, que luego se reactiva). En la Tabla 6 se resumen los valores de estos

Tabla 5. Planteamiento del diagnóstico en casos de sospecha de cardiopatía isquémica (directrices ACC/AHA, ref. 38)

Situación	Prueba indicada inicialmente
Si capaz de hacer ejercicio y ECG interpretable	Prueba de esfuerzo ECG (también en mujeres)
Si capaz de hacer ejercicio y ECG no interpretable ¹	Prueba de imagen con ejercicio
Si incapaz de hacer ejercicio	Prueba de imagen con sobrecarga farmacológica
Si EC conocida	Prueba de imagen

¹ Alteraciones basales de repolarización, hipertrofia ventricular izquierda, efectos farmacológicos

EC: Enfermedad coronaria; ECG: Electrocardiograma

Figura 7. Conceptos de reserva cronotrópica y recuperación de la frecuencia cardíaca (véase la explicación en el texto)

parámetros, que se consideran anormales y marcadores de mal pronóstico independientes de la presencia de angina inducida por el ejercicio, de la extensión de la afectación coronaria, de la función ventricular izquierda y de las alteraciones del segmento ST durante la prueba de esfuerzo³⁹.

Síndromes coronarios agudos

Aún colea las discusiones sobre la *nueva definición* del infarto agudo de miocardio diseñada en el año 2000 por un comité conjunto europeo-estadounidense (Tabla 7)⁴⁰. Como es bien sabido, se basa en la elevación de los marcadores de necrosis, preponderantemente las troponinas⁴¹. Sin embargo, desde el punto de vista causal no hay mucha diferencia entre las diferentes modalidades de aparición de los síndromes coronarios agudos y la obstrucción coronaria que los desencadena, que no es estable sino discontinua. De ahí que el diagnóstico diferencial entre infarto y angina inestable basado en los marcadores biológicos se haga *a posteriori*; en cambio, la conducta terapéutica inicial e inmediata debe partir de la presunción de oclusión coronaria, y esa solo la proporciona el electrocardiograma (ECG)⁴². Por ello, entre otras cosas, esta definición tan estricta no se emplea generalizadamente, ni en España⁴³ ni en Europa⁴⁴.

Las consecuencias de esta definición han sido varias. Una de ellas, la distinción de los *síndromes coronarios agudos* con o sin elevación del segmento ST (Figura 8). Otra, la puesta en marcha de las *unidades de dolor torácico*⁴⁵. Pretenden éstas proporcionar la mejor calidad en el diagnóstico clínico en urgencias del dolor torácico agudo, realizar e interpretar rápida y correctamente las pruebas necesarias (ECG y marcadores) y coordinar la práctica rápida de pruebas de comprobación en casos dudosos tras el pertinente período de observación (Figura 9). Sus objetivos concretos son: la clasificación de los pacientes con dolor torácico en grupos de riesgo (en menos de 10 minutos); acelerar el ingreso de los pacientes con síndrome coronario agudo seguro o probable (en menos de 30 minutos); y el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con riesgo bajo o intermedio, que son evaluados en menos de 24 horas.

Tabla 6. Respuestas anormales de la frecuencia cardíaca en la prueba de esfuerzo

Insuficiencia cronotrópica	Recuperación anormal FC
Índice cronotrópico <80% ¹	<12 lat/min en el minuto 1R ²
Frecuencia cardíaca alcanzada <85% FCMT ¹	<22 lat/min en el minuto 2R ²
	<18 lat/min en el minuto 1R ³

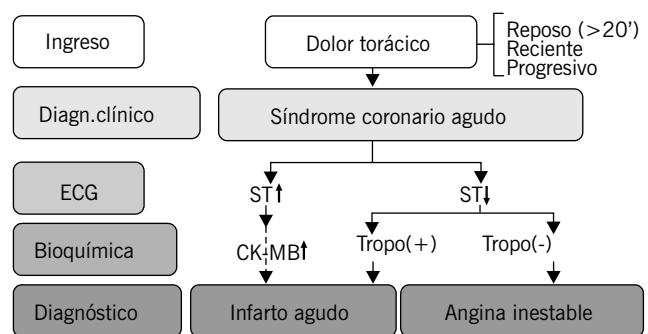
FC: Frecuencia cardíaca; FCMT: Frecuencia cardíaca máxima teórica según la edad; R: Recuperación

¹En ausencia de tratamiento β -bloqueante; ²Tras dos minutos de ejercicio suave de "enfriamiento"; ³Si se suspende el ejercicio bruscamente sin "enfriamiento" previo

Tabla 7. Definición de infarto de miocardio agudo según el comité conjunto ESC/ACC (ref. 40)

Agudo o evolutivo	Establecido
Hallazgos anatomopatológicos Elevación (y caída) marcadores + Síntomas típicos Aparición ondas Q Evolución ST típica Intervención endocoronaria	Hallazgos anatomopatológicos de IAM en fase de cicatrización o cicatrizado Aparición nuevas ondas Q en ECG seriados

ECG: Electrocardiograma

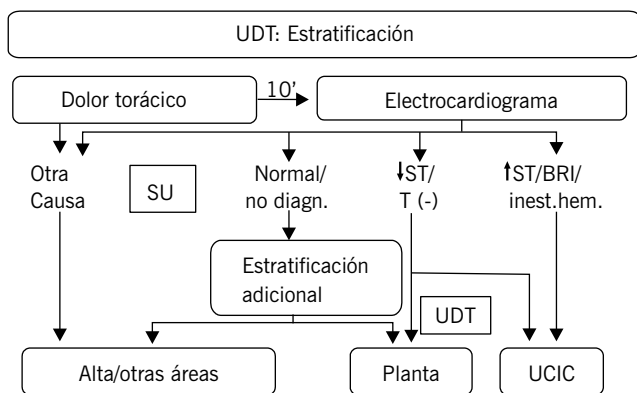
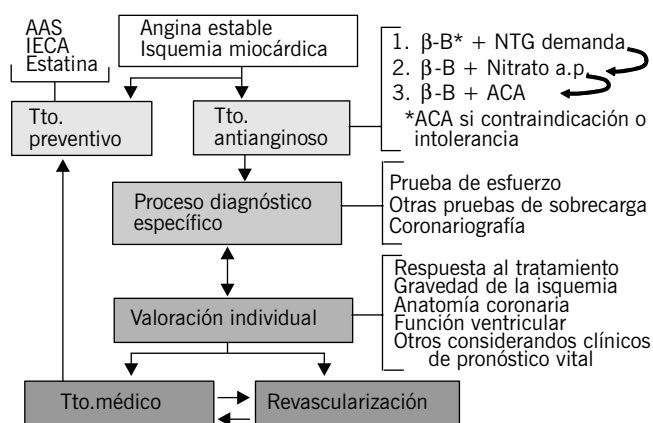
Figura 8. Diagnóstico de los síndromes coronarios agudos

Tratamiento

Cardiopatía isquémica crónica

El tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica sigue centrado en dos objetivos básicos: aliviar los síntomas y prevenir complicaciones. Este segundo objetivo será detallado en otro capítulo, pues hay nuevos e interesantes datos con determinados grupos de fármacos.

En cuanto al *tratamiento antianginoso*, continúa basado en los betabloqueantes, con adición de calcioantagonistas y nitratos de forma escalonada (Figura 10)^{46,47}. Hay nuevas opciones, aún no del todo contrastadas, de tratamiento neuromo-

Figura 9. Estratificación del riesgo de síndrome coronario agudo en los servicios de urgencias (ref. 45)**Figura 10.** Esquema del manejo general de la angina estable

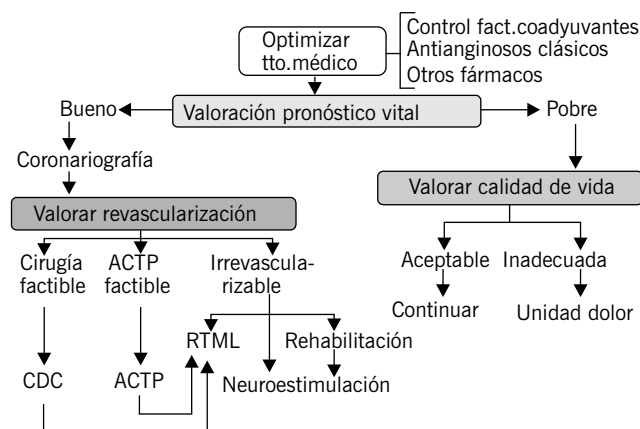
AAS: Ácido acetilsalicílico; ACA: Calcioantagonistas; β-B: Betabloqueantes; IECA: Inhibidores de la convertasa angiotensínica

dulador y mediante revascularización transmiocárdica con laser en la *angina refractaria* (Figura 11)⁴⁸; precisamente el creciente número de pacientes incluidos en esta categoría ha llevado a la creación de unidades especializadas para el tratamiento de esta entidad⁴⁹.

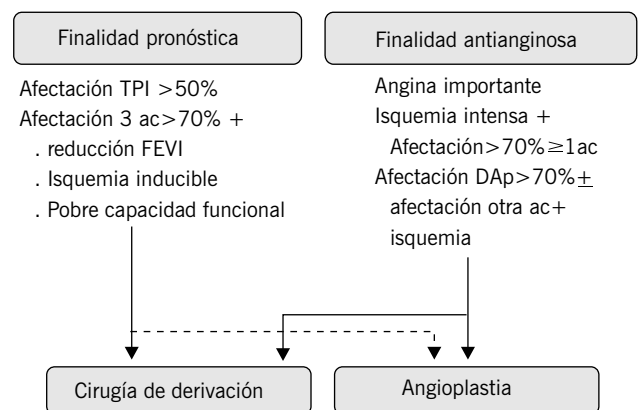
En cuanto a la *revascularización*, la adquisición fundamental ha sido el empleo de endoprótesis liberadoras de fármacos⁵⁰, que seguramente modificarán en breve plazo las indicaciones y abordajes de la revascularización en pacientes estables^{47,51} (Figura 12).

Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Apenas hay novedades en cuanto al *shock cardiogénico*, salvo nuevos fracasos de tratamientos farmacológicos no asociados a revascularización inmediata y al soporte mecánico^{52,53}. Sigue demostrándose la mayor morbimortalidad de los *diabéticos* y la importancia del control estricto de las cifras de glucosa^{54,55}. También se han reconocido como marcadores de peor

Figura 11. Esquema del tratamiento de la angina refractaria

ACTP: Angioplastia coronaria; CDC: Cirugía de derivación aorto-coronaria; RTML: Revascularización transmiocárdica con láser

Figura 12. Indicaciones y métodos de revascularización en la cardiopatía isquémica crónica

ac: arteria coronaria; DAp: Descendente anterior proximal; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TPI: Tronco principal de la coronaria izquierda

evolución en la fase aguda la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y otros parámetros clínicos⁵⁶⁻⁵⁸ (Tabla 8).

Las nuevas directrices sobre tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) hacen mucho énfasis en la delimitación de los *estratos de atención* y sus responsabilidades (Figura 13). La *reperusión* es la base del tratamiento del IAMEST y puede conseguirse por diversos procedimientos: trombolisis, intervenciones coronarias percutáneas (ICP) o cirugía de derivación aorto-coronaria (CDC)^{59,60}.

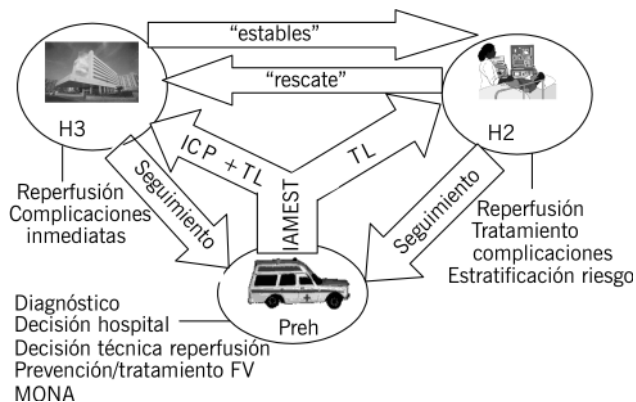
El *tratamiento fibrinolítico* ha demostrado aumentar la supervivencia tras IAMEST cuando se administra precozmente tras el comienzo de los síntomas: la reducción de la mortalidad es de unas 25 vidas/1000 tratados; mucho mayor, unas 45 vidas/1000 tratados, si se administra dentro de las 3 primeras horas. Actualmente se utilizan, por su mayor rapidez de actuación, los fármacos fibrinolíticos como la tenecteplasa⁶¹. A

Tabla 8. Marcadores de alto riesgo de complicaciones clínicas en la fase aguda del infarto de miocardio

Alto riesgo de complicaciones tras ICP (PAMI, 2004)	Alto riesgo de mortalidad aguda (GUSTO, 2004)	Alto riesgo de complicaciones a los seis meses (GRACE, 2004)
>70 años Grado Killip>1 FC >100 lpm PAS <100 mm Hg IAM anterior BRI	>70 años IAM previo FC >90 lpm PAS >100 mm Hg IAM anterior	Edad Historia de IAM o IC >FC al ingreso <PAS al ingreso >creatinina, >troponina No ICP

ECG: Electrocardiograma

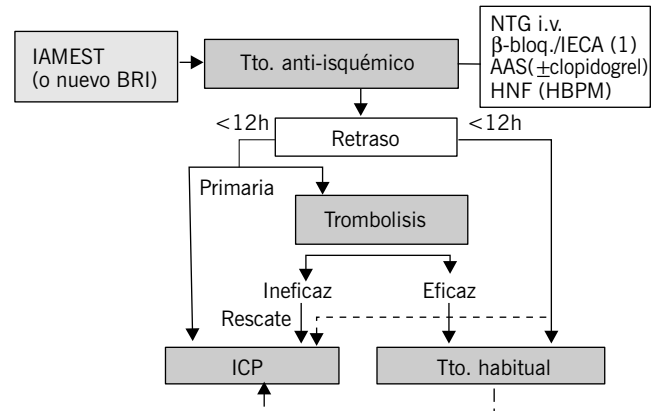
Figura 13. Estratos de atención sanitaria en el infarto agudo de miocardio (IAMEST)



FV: Fibrilación ventricular; H2: Hospital secundario; H3: Hospital terciario; ICP: Intervención coronaria percutánea; MONA: Morfina, oxígeno, nitroglicerina, aspirina; Preh: Sistema prehospitalario; TL: Trombolisis

pesar de su eficacia, la reperusión sigue sin ofrecerse al 30% de los pacientes en los que estaría indicado; tampoco hemos ganado suficiente eficacia a la hora de administrarla más pronto⁶². Por ello, hay numerosos estudios que justifican el empleo de la *fibrinólisis prehospitalaria*, en base a que acorta sensiblemente el retraso hasta su aplicación, se asocia a reducción significativa de la mortalidad hospitalaria y aumenta la proporción de IAM abortados⁶³⁻⁶⁵. De ahí que las directrices de tratamiento ACC/AHA⁵⁹ adjudiquen una indicación de clase IIa al establecimiento de un protocolo de fibrinólisis prehospitalaria si hay médicos presentes en las ambulancias o, en su defecto, sistemas de emergencia sanitaria móvil con paramédicos que dispongan de ECG de 12 derivaciones con capacidad de transmisión, tengan algún entrenamiento en interpretación del ECG y manejo del IAMEST y contacto *on-line* con un médico, si el programa tiene un director médico con experiencia de formación en el manejo del IAMEST y existe un sistema de evaluación y mejora continua de calidad.

Figura 14. Esquema del tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST)



AAS: Ácido acetilsalicílico; BRI: Bloqueo de rama izquierda; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; HNF: Heparina no fraccionada; ICP: Intervención coronaria percutánea

Tabla 9. Elección del método de reperusión en el infarto agudo de miocardio (directrices ACC/AHA, 2004, ref. 59)

Fibrinólisis preferible	ICP preferible
Ingreso precoz (<3 horas) Presumible retraso de la ICP ¹ ICP no factible – Sala no disponible – Carencia de personal experto ² – Dificultad acceso vascular	Disponibilidad de sala, personal experto ² y equipo quirúrgico Retraso ¹ presuntamente aceptable IAM de alto riesgo – Shock cardiogénico – Insuficiencia cardíaca (Killip ≥3) Contraindicación fibrinólisis o alto riesgo hemorrágico Ingreso tardío (> 3 horas) Diagnóstico de IAM dudoso

¹Transporte prolongado; Diferencia intrahospitalaria >1 hora entre ICP y fibrinólisis; Retraso presumible ICP > 90 minutos; ²Operador: > 75 ICP primarias/año; equipo: >36 ICP primarias/año

IAM: Infarto agudo de miocardio; ICP: Intervención coronaria percutánea

La otra alternativa es la *intervención coronaria percutánea*. Su superioridad sobre la fibrinólisis parece clara, sobre todo si se implantan endoprótesis, aunque es dudosa si la fibrinólisis es muy precoz⁶⁶⁻⁶⁹. Por tanto, ni debe olvidarse la fibrinólisis ni todos los pacientes deben idealmente someterse a ICP⁷⁰⁻⁷³ (Figura 14). En el momento actual, se prefiere la fibrinólisis en determinados casos de ingreso precoz y, evidentemente, cuando la ICP no está disponible con los criterios de calidad requeridos (Tabla 9)⁵⁹. Procedimientos complementarios como la angioplastia de rescate⁷⁴ o la angioplastia facilitada con inhibidores glicoproteicos⁷⁵ parecen ofrecer opciones alternativas en ciertos casos (Tabla 10). En cualquier caso, el reto sigue siendo hoy el mismo que hace 5 años: organización, coordinación y eficiencia.

También hay cierta información acerca de los *tratamientos complementarios* en la fase aguda del IAMEST⁷⁶. Han fra-

casado en cuanto a la mejora de la mortalidad, por ejemplo, la mayoría de los invocados para mejorar la perfusión en el curso de las ICP: pexelizumab, filtros de recolecta de trombos distales, hipotermia, oxígeno hiperbárico. Están indicados, en cambio, los ya conocidos: betabloqueantes⁴⁶, inhibidores angiotensínicos⁵⁹, antiagregantes -el ya conocido ácido acetilsalicílico^{59,61,77-80} y la nueva estrella, el clopidogrel⁸¹- (Tabla 11) y las estatinas⁸²⁻⁸⁴.

Para finalizar este apartado con un toque de futuro, mencionaremos brevemente la posibilidad de aplicación de *células progenitoras* en el IAMEST en dos situaciones: en la fase aguda

Tabla 10. Indicaciones de angioplastia de rescate y facilitada en el infarto agudo de miocardio (directrices ACC/AHA 2004, ref. 59)

ICP de rescate		ICP facilitada	
Situación	Grado indicación	Situación	Grado indicación
Alto riesgo	Ila, C	Alto riesgo	Ilb, B
Shock o IC	I/Ila, B	Retardo excesivo a ICP	
Inestabilidad eléctrica o hemodinámica	Ila,C	Bajo riesgo de hemorragia	

IC: Insuficiencia cardíaca; ICP: Intervención coronaria percutánea

Tabla 11. Indicaciones de fármacos complementarios a la perfusión en la fase aguda del IAMEST (refs. 46, 59)

Fármaco	Indicación	Grado indicación
β-bloqueantes i.v.	Alivio angina	I,B
	HTA, TS	I,B
	Prevención MS	I,B
	Arritmias SV, TVm	I,C
	Limitación tamaño	Ila,A
	Todos (sin c.i.)	Ilb,A
p.o.	Todos (sin c.i.)	I,A
Inhibidores de la ECA		
– Primeras 24 horas	IC, FE<0,40	I,A
	Diabetes o riesgo	I,A
– Después de las 24 h	Alto riesgo	I,A
	Todos	Ila,A
Bloqueantes del receptor angiotensínico	Intolerancia IECA	Ila,B
	FE <0,40 o IC	
AAS	Todos los casos	I,A
Clopidogrel	ICP	I,B
	Intolerancia a AAS	Ila,C
Inhibidores GP IIb/IIIa		
– Abciximab	Durante ICP	Ila,B
– Tirofiban/eptifibatido	Antes ICP	Ilb,C

AAS: Ácido acetilsalicílico; c.i.: Contraindicación; FE: Fracción de eyección; IAM: Infarto agudo de miocardio; IC: Insuficiencia cardíaca; ICP: Intervención coronaria percutánea; IECA: Inhibidores de la convertasa angiotensínica; MS: Muerte súbita; SV: Supraventricular; TS: Taquicardia sinusal; TVm: Taquicardia ventricular mantenida

con la finalidad de crear nuevos vasos (angiogénesis) y así reducir el tamaño del mismo y mejorar la isquemia; y en la fase residual con la finalidad de regenerar el miocardio (miogénesis) y mejorar la contracción (Figura 15). Hay ya resultados preliminares interesantes⁸⁵⁻⁹² y con toda probabilidad en pocos años podrá vislumbrarse una línea de tratamiento nueva, eficaz y decisiva.

Síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

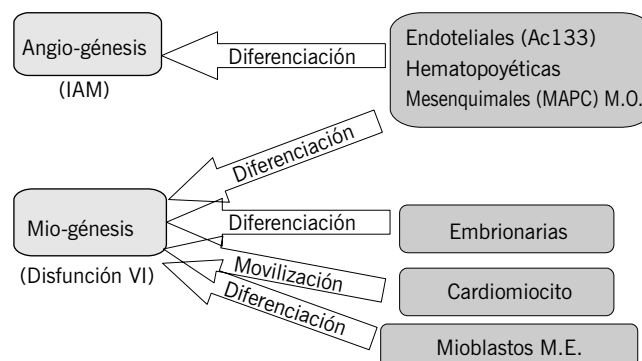
Los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) han sido objeto también de importantes avances terapéuticos, impulsados sin duda por la constatación de que su morbilidad es mayor de lo que se había venido creyendo. Así, por ejemplo, han quedado delimitados los *objetivos* primordiales de su tratamiento, que no son sino reducir la isquemia y estabilizar la placa (el mecanismo de los SCASEST usualmente es la inestabilización o fractura de una placa de ateroma “vulnerable” con trombosis parcial o intermitente subsiguiente), con el fin de evitar la evolución a IAMEST por oclusión coronaria trombótica completa. Para ello se utilizan, como es obvio, tratamientos antitrombótico (heparina y antiagregantes) y antisquémico (β-bloqueantes, nitratos y calcioantagonistas) energéticos.

Otro avance decisivo ha sido la relevancia de la *estratificación del riesgo* como base del tratamiento. Esta estimación es sencilla y se basa en datos clínicos, ECG y bioquímicos principalmente⁹³⁻⁹⁵ (Tabla 12). Los pacientes de alto riesgo se benefician claramente del tratamiento “intensivo”, que incluye la revascularización precoz y el empleo de antiagregantes y antitrombóticos potentes. En cambio, a los pacientes de bajo riesgo puede aplicárseles un tratamiento “conservador” y decidir la revascularización electiva según la evolución o los resultados de las pruebas de estratificación del riesgo⁹⁶⁻¹⁰¹.

Prevención secundaria

La mejora de los tratamientos en la fase aguda del infarto y la angina inestable, de los procedimientos de revascularización y de los tratamientos preventivos hacen que sea cada vez ma-

Figura 15. Aplicaciones de las células progenitoras en el infarto de miocardio



IAM: Infarto agudo de miocardio; M.E.: Músculo esquelético; M.O.: Médula ósea; VI: Ventrículo izquierdo

Tabla 12. Estratificación del riesgo en pacientes con SCASEST (modificada de las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología 2002) (ref.93)

Parámetro	Riesgo		
	Alto	Intermedio	Bajo*
Datos clínicos	Inestabilidad hemodinámica Arritmias ventriculares graves FE < 0,35	Edad > 70 años Diabetes Vasculopatía otros territorios	
Angina	Recidivante a pesar de tratamiento adecuado De reposo con cambios ST ≥ 0,1 mV durante las crisis Postinfarto	De reposo o prolongada en las 24-48 horas previas De reposo con cambios ST < 0,1 mV durante las crisis	
ECG	Alteraciones ST marcadas o persistentes	Ondas T negativas profundas en varias derivaciones	
Troponina	Marcadamente elevada (>10 veces su valor normal)	Moderadamente elevada (1-10 veces su valor normal)	

* Ausencia de los criterios de los otros grupos
FE: Fracción de eyección

Tabla 13. Tratamiento antitrombótico oral crónico en pacientes que han padecido un infarto agudo de miocardio (modificada de directrices ACC/AHA 2004, ref. 59)

Situación	Tratamiento (nivel evidencia)	
	Preferible	Alternativa
Pacientes portadores de endoprótesis		
- Sin indicación de TAO ¹	AAS+clopi(12m) (I,B)	Clopi (I,B) ²
- Con indicación de TAO ¹	AAS+clopi(1m) ³ + TAO (IIb,C)	Clopi+TAO(I,C) ²
Pacientes sin endoprótesis		
- Sin indicación de TAO	AAS (I,A)	AAS+TAO (IIa,B) TAO (IIa,B) TAO (I,B) ² Clopi (I,C) ²
- Con indicación de TAO ¹	AAS+TAO (I,B) TAO (I,B)	TAO (I,B) ²

¹Fibrilación auricular, trombo ventricular (3-6 meses), embolia cerebral o discinesia amplia; ²En caso de alergia al AAS; ³Si endoprótesis impregnadas, 3 meses (sirolimus) o 6 meses (paclitaxel)

AAS: Ácido acetilsalicílico; Clopi: Clopidogrel; TAO: Dicumarínico (INR: 2-3)

por el número de pacientes con cardiopatía isquémica crónica que sobreviven muchos años. Para evitar la reiteración de complicaciones agudas, el tratamiento preventivo es esencial y también ha sido objeto de mejoras en los últimos años. Este tratamiento se basa en adecuar el estilo de vida y en cuatro grupos de fármacos: antiagregantes plaquetarios, β -bloqueantes, inhibidores angiotensínicos y estatinas¹⁰².

Estilo de vida y rehabilitación

Las medidas preventivas relacionadas con el estilo de vida (alimentación correcta, control del peso, ejercicio habitual, cese del tabaquismo) son las menos practicadas por los pacientes¹⁰³. Y no es por que no se indiquen en todas las directrices^{104,105},

que no sean eficaces ni que sean difíciles. Hay claros datos sobre los efectos de las dietas adecuadas y cada vez demostraciones más evidentes de la utilidad a todos los niveles del *ejercicio físico* y de los programas de *rehabilitación*^{102,104}.

Donde las medidas no farmacológicas alcanzan su valor más directo y evidente es en el *síndrome metabólico*. Las directrices recientes más amplias insisten en ello con toda claridad²¹.

Antitrombóticos

La aterotrombosis, proceso fundamental que causa la cardiopatía isquémica, debe prevenirse actuando sobre sus dos componentes: el "atero-" (estatinas, β -bloqueantes, inhibidores angiotensínicos) y el "-trombosis" (antitrombóticos)¹⁰⁶.

Los pacientes con cardiopatía isquémica deben llevar tratamiento con antiagregantes de forma indefinida, toda vez que han demostrado fehacientemente su efecto preventivo de complicaciones aterotrombóticas, no sólo cardioisquémicas sino también en otros territorios (aunque al precio de duplicar la incidencia de hemorragia digestiva; la protección gástrica es obligada en estos pacientes)¹⁰⁷. La índole y la intensidad de estos tratamientos, sin embargo, ha cambiado en las nuevas directrices para los pacientes que han sufrido un IAMEST (Tabla 13)⁵⁹.

Entre las posibles novedades para el futuro en esta área puede citarse el inhibidor oral de la trombina ximelagatran, que ha ofrecido algunos resultados esperanzadores en pacientes con infarto de miocardio¹⁰⁸.

Betabloqueantes

Poco hay que añadir a este importante pilar de la prevención secundaria en todos los pacientes con cardiopatía isquémica

Tabla 14. Indicaciones de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona post-infarto agudo de miocardio

Fármacos	Indicación	Condiciones
IECA	I,A	Todos (salvo c.i.)
ARA	I,B	Intolerancia IECA Insuficiencia cardíaca FEVI < 0,40
	IIa, B IIb,B	Alternativa a IECA (FEVI < 0,40) Asociación con IECA (IC persistente)
Antialdos- terónicos	I,A	FEVI < 0,40 Insuficiencia cardíaca Diabetes

ARA: Antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina; c.i.: Contraindicación; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: Inhibidores de la convertasa angiotensínica

Tabla 15. Cálculo del riesgo cardiovascular de un individuo y adscripción a grupos de riesgo para decidir el tratamiento hipolipemiente (Criterios ATP III. *Circulation* 2002;106:3143-21)

Categoría de riesgo	Riesgo previsible de complicación en 10 años*	Individuos incluidos en esta categoría
Alto	>20%	Historia de cardiopatía isquémica ¹ Equivalentes ²
Moderadamente alto	10-20%	Dos o más factores de riesgo ³
Moderado	<10%	Dos o más factores de riesgo ³
Bajo**	<10%	0-1 factor de riesgo ³

*Calculadora electrónica del riesgo disponible en red: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol; **No es necesario el cálculo formal del riesgo, que casi siempre es <10%

¹ Infarto de miocardio, angina inestable, angina estable, evidencia de isquemia miocárdica, revascularización quirúrgica o percutánea; ² Vasculopatía periférica, aneurisma de aorta, enfermedad carotídea (ictus, ataque isquémico transitorio u obstrucción carotídea >50%) y diabetes con dos factores de riesgo más; ³ Tabaquismo, hipertensión arterial (PA >140/90 mm Hg o bajo tratamiento), colesterol-HDL bajo (<40 mg/dl), historia familiar prematura (antes de los 55 a en familiares varones o de los 65 a en mujeres) y edad (V>45 a; M>55 a)

crónica. Quizá deba recalcarse la confirmación de la escasa relevancia de sus efectos adversos, inclusive en pacientes con broncopatía crónica^{46,109,110}; también recordarse la escasez de su aplicación^{103,111}.

Inhibidores angiotensínicos

En el paciente que ha padecido un IAMEST, está indicado el tratamiento con inhibidores angiotensínicos, tal y como se señala en la Tabla 14^{59,112}.

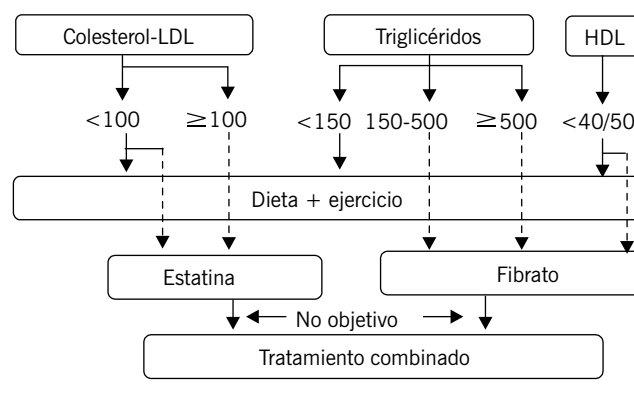
En cuanto a la cardiopatía isquémica crónica, se considera indicación de clase I,A el empleo de IECA en todo paciente con cardiopatía isquémica que tenga diabetes o disfunción

Tabla 16. Criterios de indicación del tratamiento hipolipemiente (ATP III modificados, ref. 14)

Categoría de riesgo	Objetivo	Cifras de colesterol-LDL (mg/dl)	
		Inicio de tratamiento Estilo de vida	Fármacos ¹
Alto	<100 ²	≥100 ⁴	≥100 ⁵
Moderadamente alto	<130 ³	≥130 ⁴	≥130 ⁶
Moderado	<130	≥130	≥160
Bajo	<160	≥160	≥190 ⁷

¹ Cuando se utiliza tratamiento para reducir el colesterol-LDL, debe hacerse (usualmente con estatinas) a las dosis precisas para conseguir reducciones del 30 al 40% de las cifras basales; ² Si el riesgo es particularmente alto (cifras de colesterol-LDL muy elevadas, agrupación de factores de riesgo o enfermedad "agresiva"), puede ser objetivo opcional <70 mg/dl. En los pacientes con triglicéridos elevados, colesterol no-HDL <100 mg/dl.; ³ Objetivo opcional puede ser <100 mg/dl.; ⁴ Perentorio en cualquier caso si existen factores de riesgo claramente relacionados con el estilo de vida (obesidad, sedentarismo, colesterol-HDL bajo, triglicéridos elevados, síndrome metabólico); ⁵ En algunos casos puede iniciarse con <100 mg/dl. Pueden precisarse asociaciones si hay colesterol-HDL bajo o triglicéridos elevados; ⁶ En algunos casos puede iniciarse con cifras de 100-129 mg/dl; ⁷ Opcional inicio con cifras de 160-189 mg/dl.

Figura 16. El algoritmo de aplicación de los hipolipemientes se basa en la consecución de las cifras previstas en las Guías de Práctica Clínica (LDL<100 mg/dl; HDL>40 mg/dl y triglicéridos<150 mg/dl). Usualmente se emplean las estatinas, salvo contraindicaciones específicas y con vigilancia de la posibilidad de rabdomiolisis y disfunción hepática. En caso de precisarse asociaciones si no se consiguen las cifras de colesterol con dosis máximas de estatinas, pueden añadirse resinas si no hay hipertrigliceridemia; en otro caso, se asocian fibratos y estatinas, con especial vigilancia clínica y analítica



ventricular izquierda. Del mismo modo, se considera indicación de clase IIa,B la administración de IECA en todo paciente con cardiopatía isquémica o cualquier otra vasculopatía aterosclerótica (ictus o arteriopatía periférica)^{47,112}. No obstante, el ensayo *PEACE* ha cuestionado en cierto modo esta indicación en pacientes de bajo riesgo¹⁷.

Hipolipemiantes

El tratamiento hipolipemiente con *estatinas* ha continuado despertando interés creciente y asombrado ante los continuos hallazgos de sus efectos favorables en colectivos muy diversos y a dosis cada vez más altas para conseguir reducciones cada vez mayores de las cifras de LDL¹¹³⁻¹¹⁵. Además de la reducción de las LDL, se achaca a otros efectos denominados pleotrópicos parte de estos logros¹¹⁶⁻¹¹⁸. En cualquier caso, hay numerosos indicios de que las directrices de tratamiento van a indicar niveles más bajos de cifras de LDL objetivo que los 100 mg/dl vigentes hasta ahora^{14,119}; en las Tablas 15 y 16 se resumen dichas directrices¹⁴. Finalmente, en la Figura 16 se esquematiza el tratamiento práctico de las dislipidemias en prevención secundaria, incluyendo el manejo de las HDL bajas¹²⁰.

Bibliografía

- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24: 987-1003.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-26.
- Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 3):1-5.
- Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1001-109.
- Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl 1): S7-S14.
- Viles-González JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004;25:1197-207.
- Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur Heart J* 2004;25:1077-82.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1772-8.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Linton MF, Fazio S. A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):19i-26i.
- Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003;139:824-834.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(suppl 1):S4-S36.
- Rader DJ. High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis. *JAMA* 2003;290:2292-300.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
- Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-7.
- Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Cohen J, Kowey P, Messerli FH, Mancina G et al. Characteristics of contemporary patients with hypertension and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2004;27:571-6.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al, for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-83.
- Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:10-6.
- Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;108:1541-5.
- Grundey SM, Hansen B, Smith SC et al, for the American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3132-42.
- Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Varga S. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerosis risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;93:159-64.
- Reaven GM. The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:364-71.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: Recommendations statement. *Ann Intern Med* 2004;140:569-72.
- Danesh J, Phil D, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Van der Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
- Mostaza JM, Vicente I, Cairoli M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL et al. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. *Med Clin* 2003;12:68-73.
- Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Kors JA, Crijns HJ, Grobbee DE et al. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1401.
- González MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115(8A):99S-106S.
- Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:56-61.

32. Stuvelling EM, Hillege HL, Bakker SJL, Asselbergs FW, de Jong PE, Gans RO et al, for the PREVENT Study Group. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their association with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis* 2004; 172:107-14.
33. Wu KC, Lima JA. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res* 2003; 93:1146-58.
34. Wu KC. Myocardial perfusion imaging by magnetic resonance imaging. *Curr Cardiol Rep* 2003;5:63-8.
35. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-9.
36. Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet* 2004;363:557-9.
37. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-9.
38. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-40.
39. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 423-30.
40. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 1502-13.
41. Amman P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H. Raised cardiac troponins. Causes extend beyond acute coronary syndromes. *BMJ* 2004; 328:1028-9.
42. Birnbaum Y, Drew BJ. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med J* 2003;79:490-504.
43. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Heras M. Aplicabilidad de la nueva definición de infarto de miocardio y opinión de los cardiólogos españoles. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:23-8.
44. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin M, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189-94.
45. Bayón J, Alegria E, Bosch X, Cabadés A, Iglesias I, Jiménez-Nacher J et al. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolos para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:143-54.
46. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.
47. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina. Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-68.
48. Kleiman NS, Patel NC, Allen KB, Simons M, Ylä-Herttua S, Griffin E et al. Evolving revascularization approaches for myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl.):9N-17N.
49. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1284-92.
50. Hill RA, Dündar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Dispositivos endovasculares liberadores de fármacos: una revisión sistemática inicial para orientar la política. *Eur Heart J* 2004;25: 902-19.
51. Sleight P. Current options in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl.):4N-8N.
52. Holmes DR. Cardiogenic shock: A lethal complication of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:131-5.
53. Tarantini G, Ramondo A, Isabella G, Favero L, Maddalena F, Razzolini R et al. Pressure response to vasopressors and mortality after direct angioplasty for cardiogenic shock. *Int J Cardiol* 2004;94:197-202.
54. Stranders I, Diamant M, Van Gelder E, Spruijt HJ, Twisk JWR, Heine RJ et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982-8.
55. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-11.
56. Maas ACP, Wyatt CM, Green CL, Wagner GS, Trollinger KM, Pope JE et al. Combining baseline clinical descriptors and realtime response to therapy: The incremental prognostic value of continuous ST-segment monitoring in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:698-704.
57. Huynh T, Cox JL, Massel D, Davies C, Hilbe J, Warnica W et al. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic therapy in unselected community patients: A report from the FASTRAK II project. *Am Heart J* 2004;148:86-91.
58. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an International Registry. *JAMA* 2004; 291:2727-33.
59. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.
60. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24: 28-66.
61. Menon V, Harrington RA, Hochman JS, Cannon CP, Goodman SD, Wilcox RG et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126 (suppl 3):549S-575S.
62. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:1165-73.
63. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-42.

64. Lamfers EJ, Schut A, Hertzberger DP, Hooghoudt TE, Stolwijk PW, Boersma E et al. Prehospital versus hospital fibrinolytic therapy using automated versus cardiologist electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction: abortion of myocardial infarction and unjustified fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2004;147:509-15.
65. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P et al, for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
66. Keeley EC, Grines CL. Primary percutaneous coronary intervention for every patients with ST-segment elevation myocardial infarction: what stands in the way? *Ann Intern Med* 2004;141:298-304.
67. Heggum PS, Harjai KJ, Stone GW, Mehta RH, Marsalese DL, Boura JA et al. Procedural success versus clinical risk status in determining discharge of patients after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1400-7.
68. Montalescot G, Andersen HR, Antoniucci D, Betriu A, de Boer MJ, Grip L et al. Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2004;90:676-7.
69. Brophy JM, Bogaty P. Primary angioplasty and thrombolysis are both reasonable options in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:292-7.
70. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772-4.
71. Dangas G, Aymong ED, Mehran R, Tchong JE, Grines CL, Cox DA et al, for the CADILLAC Investigators. Predictors of and outcomes of early thrombolysis following balloon angioplasty versus primary stenting in acute myocardial infarction and usefulness of abciximab (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2004;94:983-8.
72. Cohen M, Arjomand H, Pollack CV. The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antithrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2004;22:14-23.
73. Channer KS. Primary angioplasty should be first line treatment for acute myocardial infarction. Against. *BMJ* 2004;328:1255-7.
74. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Nekolla SG, Schmitt C et al, for the STOPAMI-4 study investigators. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2073-9.
75. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J et al, for the GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquemica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-53.
76. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:276-86.
77. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
78. Cavendish JJ, Fugit RV, Safani M. Role of antiplatelet therapy in cardiovascular disease I: acute coronary syndromes. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1839-43.
79. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004;292:1867-74.
80. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):513S-548S.
81. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot TP, Theroux P et al, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
82. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes. Not just lipid levels. *JAMA* 2004;292:1365-7.
83. Spencer FA, Allogrè A, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-66.
84. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
85. Herreros J, Prósper F, Pérez A, Gavira JJ, García-Velloso MJ, Barba J et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.
86. Perin EC, Silva GV. Stem cell therapy for cardiac diseases. *Curr Opin Hematol* 2004;11:399-403.
87. Wojakowski W, Tendera M, Michalowska A, Majka M, Kucia M, Maslankiewicz K et al. Mobilization of CD34/CXCR4+, CD34/CD117+, c-met+ stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac, muscle, and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:3213-20.
88. Bick-Forrester J, Lee MS, Makkar RR, Forrester JS. Partial restoration of myocardial function and perfusion by cell therapy following myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:631-7.
89. Quaini F, Unbanek K, Graiani G, Lagrasta C, Maestri R, Monica M et al. The regenerative potential of the human heart. *Int J Cardiol* 2004;95(suppl 1):S26-S28.
90. Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, Larghero J, Ghostine S, Leobon B et al. Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:458-63.
91. Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet* 2004;364:183-92.
92. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92-5.
93. López-Bescós L, Arós F, Lidón RM, Cequier A, Bueno H, Alonso JJ et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
94. Kaminen R, Alpert JS. Acute coronary syndromes: initial evaluation and risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:379-92.
95. Prasad A, Mathew V, Holmes DR, Gersh BJ. Current management of non-ST-segment-elevation acute coronary

- syndrome: reconciling the results of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2003;24:1544-53.
96. Topol EJ. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:(suppl S):S123-S129.
97. Januzzi JL, Cannon CP, Theroux P, Boden WE. Optimizing glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist use for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: risk stratification and therapeutic intervention. *Am Heart J* 2003;146:764-74.
98. Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (suppl 1): S79-S88.
99. Saucedo JF, Hennebry TA. Use of the early invasive approach in the management of acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:287-91.
100. Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non ST segment elevation myocardial infarction. The non-interventionist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(suppl 1):S103-S112.
101. Bogaty P, Brophy J. Increased burden of treatment in the acute coronary syndromes: is it justified? *Lancet* 2003;361:1813-6.
102. Dalal H, Evans PH, Campbell JL. Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 2004;328:693-7.
103. Euroaspire I y II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:995-1001.
104. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A statement from the Council of Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
105. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
106. Behan MWH, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-64.
107. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
108. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nyström P et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.
109. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
110. Van der Elst ME, Buurma H, Bouvy ML, de Boer A. Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2003;37:1465-77.
111. Brady AJ, Oliver MA, Pittard JB. Secondary prevention in 24,431 patients with coronary heart disease: survey in primary care. *BMJ* 2001;322:1463.
112. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25:1454-70.
113. Topol RJ. Intensive statin therapy. A sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004;350:1562-4.
114. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW, for the STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:360-6.
115. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352: epub mar 8.
116. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225-48.
117. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173:1-12.
118. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-92.
119. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-6.
120. Gotto AM, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease. A Working Group Report and Update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:717-24.